

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-83917

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 9/32  
47/34

識別記号

庁内整理番号

D

7624-4C  
7624-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)4月9日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全4頁)

⑮ 発明の名称 腸溶性製剤およびその製造方法

⑯ 特 願 平1-222643

⑰ 出 願 平1(1989)8月29日

⑱ 発 明 者 玄 丞 休 京都府宇治市宇治御廟29番地の13

⑲ 出 願 人 株式会社バイオマテリ 京都府京都市南区東九条南松ノ木町43番地の1  
アル・ユニバース

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

腸溶性製剤およびその製造方法

2. 特 許 請 求 の 範 囲

1) 腸溶性コーティング基剤に生体内分解吸収性高分子である脂肪族ポリエステルを用いることを特徴とする腸溶性製剤。  
2) 生体内分解吸収性高分子である脂肪族ポリエステルがポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸／グリコール酸共重合体、ポリリンゴ酸、ポリ-ε-カプロラクトン、乳酸／カプロラクトン共重合体、グリコール酸／カプロラクトン共重合体、ポリ-β-ヒドロキシブチレート、ヒドロキシブチレート／バリレート共重合体、ポリデブシペプチド、ポリ-ε-シアノアクリレート、ポリ酸無水物、ポリエチレングリコール／乳酸共重合体であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の腸溶性製剤。

3) 固形剤を腸溶性コーティング基剤のフィルムを用いてコーティングすることと特徴とする腸溶性製剤の製造方法。

4) 前記固形剤がポリペプチドまたは蛋白質系薬物、抗菌性薬物、抗腫瘍性薬物、解熱消炎鎮痛剤、鎮咳去たん剤、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗潰瘍剤、抗アレルギー剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、強心剤、血管拡張剤、不整脈治療剤、抗凝血剤、止血剤、麻薬拮抗剤、抗結核剤、ホルモン剤、免疫賦活剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、または造影剤、である特許請求の範囲第3項記載の腸溶性製剤の製造方法。

5) 前記腸溶性コーティング基剤のフィルムが生体内分解吸収性高分子である脂肪族ポリエステル単独、あるいは可塑剤を混入した溶液、もしくは粉末を用いて、押出成形法、カレンダー成形法、またはキャスト成形法により得られる特許請求の範囲第3項記載の腸溶性製剤の製造方法。

BEST AVAILABLE COPY

G) 前記可剤がトリアセチン、シュガーエステル、フタル酸エステル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、酒石酸ジエチル、グリセリンの1種または2種以上の混合物である特許請求の範囲第4項記載の腸溶性製剤の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 〔工業上の利用分野〕

本発明は固形薬剤用腸溶性製剤、およびその製造法に関する。

#### 〔従来の技術〕

患者が自分の手で服用できる経口投与剤は経口性および簡便性の点から、現在最も多く利用されている。したがって、経口投与剤の開発に大きな力が注がれているが、薬物の多くは胃中の消化液により不活性化してしまうので、腸溶性製剤が開発され利用されている。この腸溶性製剤には次のような利点がある。①酸によって分解する薬剤を胃酸から保護する。②薬剤の刺激による胃痛や吐

き気を防ぐ。③腸内での局部作用を期待する。④腸内で最も濃度の高い状態で吸収されることを期待する。

従来、腸溶性コーティング剤として、セラック、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロースサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネートなどが知られている。

これらの腸溶性物質は、酸性下では不溶であり、中性領域とアルカリ性下で可溶である。従って、これらの腸溶性物質を用いることにより一定の薬物、例えばエリスロマイシン、サリチル酸ナトリウム、アミノピリン、アスピリンあるいは腸内殺菌剤などには適していた。

しかし、経口投与後の薬物の生体内動態を考えた場合、従来の腸溶性製剤では、薬物が効果的に吸収される以前に、加水分解や代謝によって、かなりの失活があり、低いバイオアベイラビリティしか示さないことが多く、特に、小腸の消化管内は酵素が多く、薬物を代謝しやすい投与経路であ

る。

一方、大腸には消化酵素は局在せず、代謝は主として腸内細菌が担っており、種々の代謝様式が知られている。そこで胃、小腸では溶解あるいは分解を受けずに大腸に到達した後、溶解あるいは分解する高分子キャリアーとして大腸への標的指向性を有する新しいドラッグデリバリーシステム(DDS)が考えられた。(M. Sullivan, et al, Science, Vol. 233, 1081, 1986)。これは芳香族アゾ基で架橋したビニルポリマーを利用するものであるが、アゾ基を有する化合物は発癌性等安全性に問題があるため、製剤として用いるには適当ではない。

#### 〔発明が解決しようとする問題点〕

これら既知の腸溶性物質は、一定の効果を奏するDDSを提供するものであるが、活性ペプチド、例えばインシュリン、インターフェロン、ソマトメジン、カルヒトニン、などはいくら腸溶性製剤化しても小腸の消化酵素により分解されてしまうので、経口投与による薬効は期待できない。

そこで本発明者は、調製方法が比較的簡単でかつ大腸における安定な薬物の徐放特性が得られる製剤化を鋭意検討したところ、固形薬剤を生体内分解吸収性高分子である脂肪酸ポリエステルでコーティングすることにより、胃中では全く分解せず、小腸で分解が開始した後、大腸で急激にコーティングされた脂肪酸ポリエステルが分解し、その結果、含有する薬物が徐放化されるという、これまでにない腸溶性の製剤化ができることを見出し本発明を完成するにいたった。

#### 〔問題点を解決するための手段〕

本発明は固形薬剤の表面を生体内分解吸収性高分子である脂肪酸ポリエステルでコーティングすることにより、薬物の経口投与において胃と小腸を通過した後、大腸で薬物を放出させる事を可能にした、大腸への標的指向性の腸溶性製剤を提供するものである。

生体内分解吸収性高分子である脂肪酸ポリエステルをDDSの徐放性担体として用いられたのは1970年代からで現在でも活発に研究されてい

る(玄 溶液、製薬工場、3巻、552ページ、1983)。しかし、これらの封称となっているものは全てがインプラントあるいは注射用であり、経口投与に関する研究は全く見あたらない。

本発明者は、脂肪族ポリエステルの代表的な一つであるポリ乳酸の加水分解性は雰囲気、即ち温度、PHに大きく依存しPH1~5の酸性領域では殆ど分解されず、PH6~7の中性領域では加水分解を受けるものの長時間を要すること、また、PH8~9のアルカリ性領域では短時間で加水分解されてしまうことを見つけた。

この知見は、本発明を完成する基礎となるものである。即ち、人の消化管は胃、小腸および大腸の3部分からなり、さらに小腸は十二指腸、空腸、回腸の3部分、また、大腸は盲腸、結腸、直腸の3部分から構成されている。そして、胃のPHは、胃酸自体1.0付近であるが、水分により希釈され、また食物の有無により変化し、空腹時には1.2~1.8、食事時では3.0~5.0の範囲である。また、小腸のPHは5~7であり、大腸は

8付近である。

薬物を経口投与した場合、通過ルートは胃を経て、小腸を通り、そして大腸へと達する。従って、通過ルートのPHは酸性からアルカリ性へと移行することになり、上述のポリ乳酸の加水分解性に及ぼすPHの影響と関係していることがわかる。

本発明での固形剤は、ポリペプチドまたは蛋白質系薬物、抗菌性薬物、抗腫瘍性薬物、解熱消炎鎮痛剤、鎮咳去たん剤、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗潰瘍剤、抗アレルギー剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、強心剤、血管拡張剤、不整脈治療剤、抗凝血剤、止血剤、麻酔拮抗剤、ホルモン剤、免疫賦活剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、または診断薬などか挙げられる。これらの薬物のなかでも小腸での酵素により分解されやすい、例えばインシュリン、インターフェロン、ソマトメジン、カルヒトニンなどの活性ペプチドが特に適している。さらに、検査診断用の酸塩バリウム、酸塩マグネシウムなどの造影剤などにも適している。また、大腸で作用する吸収促進剤としてリノール酸やオ

レイン酸などの脂質と界面活性剤との混合ミセルあるいは中鎖脂肪酸カプリックアシドなどを添加することでもできる。

本発明で用いる生体分解吸収性高分子である脂肪族ポリエステルはポリ乳酸(L体、D体およびD、L-体を含む)、ポリグリコール酸、乳酸/グリコール酸共重合体、ポリリンゴ酸、乳酸/リンゴ酸共重合体、グリコール酸/リンゴ酸共重合体、ポリ-ε-カプロラクトン、乳酸/カプロラクトン共重合体、グリコール酸/カプロラクトン共重合体、ポリ-β-ヒドロキシブチレート、ヒドロキシブチレート/バリレート共重合体、ポリデブシペプチド、ポリ-ε-シアノアクリレート、ポリ酸無水物、ポリエチレングリコール/乳酸共重合体、セバシン酸/エチレングリコール共重合体、あるいはその他の脂肪族ポリエステルである。

上記脂肪族ポリエステルの分子量は約2000~約600000の広範囲のものが利用できるが、目的とする徐放性との関連で任意の分子量のものが適するが、特に10000から100000ま

での分子量範囲のものが好ましい。

本発明の腸溶性製剤コーティング基剤は、ポリ乳酸系ホモポリマー、またはコポリマーの単独あるいは、コーティング被覆膜の柔軟化のために適当な可塑剤例えばトリアセチン、シュガーエステル、フタル酸エステル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、酒石酸ジエチル、グリセリン等が使用される。

前記した脂肪族ポリエステル単独あるいは可塑剤混入の固形薬剤表面へのコーティングは、脂肪族ポリエステルの溶剤である有機溶媒、例えば、アセトン、塩化メチレン、酢酸エチル、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、ジオキサン、アセトニトリル、トリクロロエタン、クロロホルム、酢酸、ギ酸、無水酢酸、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、などの一種もしくは数種の混合溶剤に、該脂肪族ポリエステルを溶解することによりコーティング液を得ることができるが、この場合の濃度としては1~30重量%が好ましい。尚、このようにして得られ

るコーティング液には、必要に応じて各種の添加剤、例えば着色剤、きよう味きよう臭剤、香料あるいは吸収促進剤などを配合すればよい。

本発明に適用される固形剤には、錠剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤等が例示されるが、コーティング法としてはパンコーティング装置、ドラムタイプコーティング装置、あるいは流動コーティング装置などの装置を使用することができる。尚、本発明の腸溶性製剤は上記の固形剤のみでなく、シロップやオイルの液体剤へのカプセル化にも適用できる。さらに、上記の固形剤へのコーティングやカプセル化だけでなくポリ乳酸系マトリックスへの薬物の均一分散による錠子やロッド、ペレットとしても応用できる。

#### 〔発明の効果〕

本発明により得られる腸溶性製剤は、薬物を生体内分解吸収性の疎水性高分子であるポリ乳酸系高分子でコーティングすることにより、胃と小腸での分解吸収性を抑えて大腸に達した際に医薬が放出される新しいタイプの腸溶性製剤であり、従

来、経口投与では薬効が発現できなかった活性ペプチドの経口投与が可能となった。

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。  
実施例 1

分子量約 46000 のポリ-D, L-乳酸を塩化メチレンに濃度 10 重量% となるように溶解しコーティング液を調製した。つぎに、このコーティング液を乳糖・でん粉錠剤 (300 mg/錠) にスプレー法により、コーティング量が 1 錠あたり 10 mg となるまでコーティングしコーティング錠剤を得た。

コーティング錠剤に対する試験結果は次のようであった。

M o l l i v a i n 緩衝溶液に対する錠剤の崩壊性：

P H	3 . 0	崩壊せず
	5 . 0	2 ~ 3 時間
	7 . 0	0 . 5 ~ 1 時間
	8 . 0	10 ~ 20 分

比較例 1

市販のヒドロキシプロピルメチルセルロース (90SH-4000) を水に溶解し 5 重量% 濃度のコーティング溶液を調製し、実施例 1 と同様このコーティング液を乳糖・でん粉錠剤 (300 mg/錠) にスプレー法により、コーティング量が 1 錠あたり 10 mg となるまでコーティングしコーティング錠剤を得た。

コーティング錠剤に対する試験結果は次のようであった。

M o l l i v a i n 緩衝溶液に対する錠剤の崩壊性：

P H	3 . 0	1 ~ 2 時間
	5 . 0	30 ~ 60 分
	7 . 0	1 ~ 2 分
	8 . 0	瞬時

#### 実施例 2

分子量約 52000 の D, L-乳酸/グリコール酸共重合体 (組成比 75 : 25 モル%) を塩化メチレンに濃度 5 重量% となるように溶解し、コーティング液を調製した。これとは別にあらかじめ

乳糖・でん粉に市販インシュリン 2 mg を混入させて錠剤 (200 mg/錠) を調製した。この錠剤に上記コーティング液をスプレー法によりコーティング量が 1 錠あたり 10 mg となるようにコーティングし、コーティング錠剤を得た。また、あらかじめウイスター系雌性ラットの腹腔にストربتゾトシン 75 mg/Kg を投与して糖尿病ラットを作製したラットに、この錠剤を経口投与し、数時間ごとに尾静脈より採血して血糖値を GOD 法 (グルコース B テスト、和光純薬) により測定した。

糖尿病ラットにおける腸溶性インシュリン錠剤の経口投与による血糖値は、投与後 5 時間で低下し初め、以後 15 時間の低下が認められた。

#### 比較例 2

コーティング基材として市販のヒドロキシプロピルメチルセルロース (90SH-4000) を用いた以外は実施例 2 と同じように実験したところラットの血糖値の低下は全くみられなかった。

特許出願人 株式会社バイオマテリアル  
・ユニバース